

氏名	青 山 孝 信		
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)		
学 位 記 番 号	第 4319 号		
学位授与年月日	平成15年 3 月25日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当者		
学 位 論 文 名	Effects of FK506 on Acute Allograft Rejection in Transplanted Rat Heart: The Role of Mitogen-Activated Protein Kinases, AP-1 and NF- κ B (ラット異所性心移植モデルを用いた急性拒絶反応におけるFK506の効果 : Mitogen-Activated Protein Kinases、AP-1およびNF- κ Bの役割)		
論文審査委員	主 査 教 授 木 下 博 明	副主査 教 授 吉 川 純 一	
	副主査 教 授 中 嶋 弘 一		

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】ラット異所性心移植モデルにおいてFK506を用い急性拒絶反応を抑制し、mitogen activated protein kinase (MAPK) および転写因子の活性化について検討した。

【方法】DA ratからLewis ratに腹腔内異所性心移植を行った。2群に分け、F群では免疫抑制剤FK506を、C群ではplaceboを各々0.32mg/kg/dayずつ、移植日から5日間筋注した。各群において移植心の拍動停止までの日数を計測した (n=4)。また別に移植後5日目に移植心を摘出し、左室自由壁と心室中隔に分け、MAPK familyのextracellular signal-regulated kinase 1 and 2 (ERK1/2) およびp38をWestern blotにより、転写因子のactivator protein-1 (AP-1)、nuclear factor- κ B (NF- κ B)をElectrophoretic mobility shift assayにより測定し、両群間で比較した (n=5)。

【結果】移植心拍動停止までの日数はC群 6.5 ± 0.6 (SD) 日、F群 31 ± 3.6 日とF群では有意に延長した。C群の平均値を100%とすると、F群においてERK1/2は自由壁で $66 \pm 22\%$ 、中隔で $67 \pm 15\%$ であり、p38は自由壁で $62 \pm 25\%$ 、中隔で $72 \pm 15\%$ であった。MAPKの活性化はいずれもF群で有意 ($p < 0.05$) に抑制された。F群におけるAP-1は自由壁で $24 \pm 12\%$ 、中隔で $18 \pm 6\%$ 、NF- κ Bは自由壁で $41 \pm 6\%$ 、中隔で $20 \pm 4\%$ であり、転写因子の活性化もF群で有意 ($p < 0.05$) に抑制された。

【結語】免疫抑制剤を使用し急性拒絶反応を抑制することで、移植心におけるMAPKおよび転写因子の活性化が抑制されていることが示され、これらが移植後の急性拒絶反応における免疫応答に関与していることが示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

心移植後の急性拒絶反応は移植心の長期生着に大きな影響を与えているが、急性拒絶反応の過程における細胞内情報伝達については未だ解明されていないことが多い。しかし、1990年代になりMitogen-activated protein kinase (MAPK) が、細胞内情報伝達の中心的な働きをしていることが明らかにされてきた。

本研究ではラット異所性心移植モデルにおいてFK506を用い急性拒絶反応を抑制し、MAPKおよび転写因子の活性化について検討したものである。すなわちDA ratからLewis ratへの腹腔内心移植を行い、FK506 (0.32mg/kg) を移植日から5日間筋注したF群とコントロールのC群の2群に分けた。移植5日後

に移植心を摘出、心組織を左室自由壁と心室中隔に分け、各部位のMAPK familyの活性型extracellular signal-regulated kinase 1/2 (ERK1/2) および活性型p38をWestern blotにより、転写因子のactivator protein-1 (AP-1)、nuclear factor- κ B (NF- κ B) をelectrophoretic mobility shift assayにより測定、比較検討した (n=5)。その結果C群の平均値を100%とすると、F群において活性型ERK1/2は自由壁で66%、中隔で67%であり、活性型p38は自由壁で62%、中隔で72%であった。MAPKの活性化はいずれもF群で有意 ($p<0.05$) に抑制されていた。F群におけるAP-1は自由壁で24%、中隔で18%、NF- κ Bは自由壁で41%、中隔で20%であり、転写因子の活性化もF群で有意 ($p<0.05$) に抑制されていた。すなわち免疫抑制剤を使用し急性拒絶反応を抑制した群では、移植心におけるMAPKおよび転写因子の活性化が抑制されていることが示され、MAPKおよび転写因子が移植後の急性拒絶反応における免疫応答に関与していることが示唆された。

本研究は移植心の急性拒絶反応とMAPKとの関係を明らかにしたものであり、拒絶反応のメカニズムの一端を解明し、MAPK阻害剤が拒絶反応を抑制する新たな薬剤になりうる可能性を示唆した報告であると考えられる。よって本研究者は博士 (医学) の学位を授与するに値するものと判定された。